J. sci. pharm. biol., Vol.12, n°1 - 2011, pp. 23-34
© EDUCI 2011

AKAHI KSPV
AMIN NC*
GBASSI KG
BONY FN
AKÉ M
MALAN KA

APPORT DU PROFIL QUALITÉ DE SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES DE PARACÉTAMOL DANS LA DÉTECTION DES CONTREFAÇONS

RESUME

Les médicaments contrefaits ou faux se distinguent des médicaments originaux par des différences parfois mineures. Il peut s'agir de petites modifications sur les conditionnements, ou encore de différences au niveau du procédé de fabrication pouvant affecter les paramètres galéniques, biogaléniques et les teneurs en substances actives. Pour un médicament donné, la connaissance de ces différents paramètres peut s'avérer utile pour détecter les contrefaçons. L'objectif de cette étude a été de dresser un profil qualité de quatre médicaments à base de paracétamol sous forme de comprimé sec dosé à 500 mg et commercialisés en Côte d'Ivoire. Ce profil comprenait le contrôle de l'étiquetage et de la notice, la détermination quantitative de la substance active par chromatographie liquide haute performance (CLHP), la détermination des spectres infrarouges, des contrôles galéniques et biogalénique. Pour chaque médicament, trois lots de fabrication ont été utilisés. L'établissement de ce profil qualité a révélé des non-conformités au niveau de l'étiquetage, la notice et la régularité de masse pour trois des quatre médicaments. Ces paramètres, de détermination aisée pourraient constituer les éléments sensibles à prendre en compte dans la surveillance post commercialisation de ces médicaments.

Mots-clés : Paracétamol, Étiquetage, CLHP, Infrarouge, Tests galéniques.

- Laboratoire de chimie analytique, chimie générale et chimie minérale de l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologique de l'université de Cocody, BPV 34 Abidjan
* Correspondance : AMIN N'Cho Christophe - Email : amin_nch@yahoo.fr

SUMMARY

Counterfeited medicines differ sometimes from the original ones by minor differences. It could be modifications on primary and secondary packaging or differences that concern the manufacturing process which can affect the galenical, biogalenical parameters and the concentration of active substance. For a brand name or a generic drug, knowing these parameters can allow counterfeits detection. The aim of this study was to develop "quality profiles" of four paracetamol-based drugs in tablet form at 500mg and marketed in Côte d'Ivoire. There are Apramol®, Paracetamol Creat®, Ciphacet®, and Panadol®. For each drug, three batches were used. Each batch contained 200 tablets. Control of packaging and leaflet, HPLC quantitative determination of the active substance, infra red spectra determination, galenical and biogalenical tests were carried out. The results showed the conformities of primary packaging, concentration of active substance and dissolution test for all drugs. Non conformities were pointed out for secondary packaging of Apramol® and Paracetamol Creat®, leaflet of Apramol®, Paracetamol Creat®, and Ciphacet®, mass uniformity inter-batches of Apramol® and Paracetamol Creat®. Panadol® was the only conformed drug. Paracetamol Creat® which had different masses uniformity inter-batch and two different packaging could contain counterfeit drug. In conclusion, "quality profile" revealed sensitive parameters (as labeling and mass uniformity inter-batches) to be considered in post-marketing surveillance of these drugs to detect counterfeit drug. A data bank on qualities profiles should be established to develop a good strategy for drug surveillance.

Key words: *Paracetamol, Labeling, HPLC, Infra-red, Galenical tests.*

INTRODUCTION

Les soins de santé primaires sont en principe une solution pour rapprocher les populations démunies du système sanitaire et leur assurer un accès équitable aux soins de santé [OMS 2003]. Leur mise en œuvre a été compromise par un contexte économique difficile, notamment dans les pays en développement qui croulaient sous le poids de la dette extérieure dans les années 1980. Ainsi, les premier et sixième principes de l'Initiative de Bamako (IB) ont stipulé respectivement que les gouvernements doivent faire en sorte que toutes les communautés aient accès aux activités de soins de santé primaires et que le concept de médicament essentiel doit être intégré dans les politiques nationales de santé fondées sur les soins de santé primaires [Ridde 2004]. La participation communautaire et l'approvisionnement en médicaments essentiels sont au cœur de l'IB. Or, les ruptures en médicaments essentiels sont fréquentes dans les structures publiques des pays en développement à l'instar de la Côte-d'Ivoire [Boisseau C 2006]. Cela oriente les malades vers d'autres sources d'approvisionnement, notamment les marchés de vente illicite de médicaments. Cet état de fait est favorable au développement de médicaments contrefaits et/ou de mauvaise qualité [Amin 2009]. Jusqu'à 30% des médicaments vendus sur le marché africain sont contrefaits. Certains pays comme le Nigeria en 1990 et le Niger en 1995 ont été particulièrement touchés par ce fléau [Chauvé 2008]. L'OMS estime que sur le million de décès annuels dus au paludisme, 200 000 pourraient être évités si les malades étaient soignés avec de vrais médicaments [Leem 2010]. En Côte d'Ivoire sur 293 échantillons d'antibiotiques, antiparasitaires, antalgiques-antipyrétiques collectés, 49

© EDUCI 2011.

ont été jugés contrefaits et parmi eux, ceux à base de Paracétamol et associations représentaient 60 % [Legris 2005]. Malgré la lutte engagée au plan mondial contre la contrefaçon, de nombreux facteurs contribuent encore à créer un environnement dans lequel la fabrication et le commerce de produits médicaux contrefaits prospèrent [WHO 2009]. Ceux-ci comprennent entre autres la réticence des gouvernements à reconnaître l'existence ou la gravité du problème, la faiblesse des mécanismes administratifs et de coordination, l'inefficacité des contrôles sur la fabrication, l'importation et la distribution de produits médicaux, une mauvaise collaboration entre les autorités et les institutions impliquées dans la régulation. Toute fois, l'OMS [WHO 2006] a voulu que l'on progresse davantage dans le domaine des solutions innovantes à haute ou basse technologie pour la prévention au stade de la production et pour la détection dans la chaîne de distribution. Ainsi, notre étude a eu pour objectif de dresser le profil qualité de quatre médicaments à base de paracétamol commercialisés en Côte d'Ivoire, en vue d'aider à la détection des médicaments contrefaits sur le marché et de définir les paramètres sensibles à surveiller en post-commercialisation.

MATERIEL ET METHODES

MATERIEL

Médicaments

Des formulations commerciales de comprimés dosés à 500 mg de paracétamol produits dans différents pays , Panadol® (France), Paracétamol Creat® (France), Ciphacet® (Côte d'Ivoire) et Apramol® (Ile Maurice) ont été achetés auprès d'un grossiste répartiteur (Laborex Yopougon) et dans des officines de pharmacie (Abidjan, Gagnoa) en Côte d'Ivoire. Trois lots différents de chaque médicament ont été collectés. Chaque lot comprenait 200 comprimés.

Produits chimiques

Tous les produits chimiques obtenus auprès de différents fournisseurs étaient de qualité analytique. Le carbonate d'ammonium était de Prolabo (Fontenay S/Bois, France), le méthanol pour chromatographie liquide de Carla Erba (Val de Reuil, France), l'acide chlorhydrique de Panreac Quimica (Barcelone, Espagne).

Les produits de référence utilisés pour l'étude étaient le Paracétamol FCZ/0810005 des laboratoires CIPHARM (Côte d'Ivoire) pour l'analyse quantitative et le Paracétamol APA001/12900638 du Laboratoire National de la Santé Publique pour la détermination des spectres infrarouges.

Appareillage

L'appareillage utilisé était constitué d'un spectrophotomètre infrarouge à Transformée de fourrier (Perkin Elmer), d'un chromatographe liquide à haute performance (CLHP) (Shimadzu), d'une balance de précision (Sartorius BP 221 S), d'un duromètre (Schleuniger de type 2E/205), d'un friabilisateur (Erweka TA3-R n°43873) et d'un dissolutest (Pharmatest Type PTW II).

METHODES

L'établissement du profil qualité de chaque médicament a consisté à réaliser sur chaque lot : le contrôle de l'étiquetage et de la notice, la détermination du spectre infrarouge, la détermination quantitative de la substance active, des mesures galéniques (Tests de dureté, de friabilité et de régularité de masse) et biogalénique (test de dissolution).

© EDUCI 2011.

Contrôle de l'étiquetage et de la notice

Cette analyse a consisté à vérifier que les exigences réglementaires obligatoires applicables en Côte d'voire [1994] en matière d'étiquetage (conditionnements primaire et secondaire) et des notices ont été respectées. Le contrôle du conditionnement primaire a porté sur trois éléments : les compositions qualitative et quantitative en substances actives et la date de péremption. Le contrôle du conditionnement secondaire a porté sur dix éléments. Il comprenait en plus des trois éléments du conditionnement primaire, la dénomination du produit, la forme pharmaceutique, le contenu en substances actives (en volume ou en unité de prise), le numéro de lot, la mention ″tenir hors de la portée des enfants″, le nom et l'adresse de l'exploitant.

Le contrôle de la notice a porté sur vingt-deux éléments dont les dix du conditionnement secondaire. Les douze autres comprenaient la classe pharmaco thérapeutique, les indications thérapeutiques, les contre-indications, les précautions d'emploi, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, la posologie, le mode d'emploi, la fréquence d'administration, la durée de traitement, la conduite à tenir en cas de surdosage, la mention « invitation à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable non mentionné dans la notice », la date de dernière révision de la notice.

Infrarouge

Un spectrophotomètre infrarouge (IR) à Transformée de fourrier piloté par le logiciel Spectrum 100 version 6.3.1 2007 a été utilisé pour tracer le spectre IR de chaque médicament. Le domaine de lecture était situé entre 650 et 4000 cm^{-1}. Des correspondances des fréquences de vibrations ont été identifiées avec les données de la littérature [Al-Zoubi 2002, Ivanova 2005].

Détermination de la teneur en paracétamol des différents comprimés

Un chromatographe liquide à haute performance (CLHP) Shimadzu équipé d'une colonne en phase inverse Lichrospher RP 18-AB 5 µm, 125×4,6 mm et d'un détecteur UV a été utilisé. La concentration cible de paracétamol a été de 10 mg**.** L^{-1}. Le paracétamol a été dissout dans du méthanol à 1 g**.** L^{-1} puis dilué au 100ème avec de l'eau distillée pour obtenir la concentration cible. La phase mobile, dont le débit de 1 mL**.** min^{-1}, était constitué d'un mélange eau distillée - méthanol - carbonate d'ammonium 0,79 % (85 : 10 : 5, v/v/v). Le paracétamol a été détecté à 247 nm.

Mesures galénique et biogalénique

Les contrôles galéniques étaient constitués des tests de régularité de masse, de dureté et de friabilité [Pharmacopée européenne 2007]. Le test biogalénique s'est résumé au test de dissolution.

Test de régularité de masse des comprimés

Une balance de précision a été utilisée pour la mesure des masses individuelles de 20 comprimés par lot de médicament. Les masses des comprimés étant supérieures à 250 mg, elles sont considérées uniformes si la masse individuelle de deux au plus des 20 unités s'écarte de la masse moyenne ± 5% et si la masse d'aucune unité ne s'écarte de plus du double de ce pourcentage. Le plot des lots en fonction des masses a été établi. Des comparaisons de moyenne ou de médiane ont été effectuées entre les différentes formulations pharmaceutiques d'une part et entre lots intragroupes d'autre part.

Test de dureté des comprimés

La dureté a été mesurée sur 10 comprimés de chaque lot de médicament. Le duromètre est constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. Le comprimé est placé entre les

© EDUCI 2011.

mâchoires en tenant compte de sa forme. Au moment de la rupture, l'appareil indique la force exercée en Kilopoids (Kp). La dureté de tous les comprimés doit être supérieure à 4 Kp.

Test de friabilité des comprimés

Le test de friabilité a été effectué sur 10 comprimés. Les comprimés sont d'abord dépoussiérés, puis pesés pour avoir la masse initiale (MI). Les comprimés sont placés dans un friabilisateur constitué d'un tambour rotatif avec un polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies. A chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres. Le test s'effectue à 20 tours/minute pendant 5 minutes. Les comprimés sont retirés, dépoussiérés puis pesés à nouveau pour déterminer la masse finale (MF). La perte de masse doit être inférieure à 1%.

Test de dissolution des comprimés

Un dissolutest à palette tournante comportant six cuves a été utilisé. Les cuves du dissolutest sont remplies avec 1000 ml d'eau distillée et maintenues à la température de 37 °C. L'agitation est faite à 100 tours par minute. L'expérience a été réalisée sur chaque lot de médicament. Pour chaque lot de médicament, six comprimés ont été analysé à raison d'un comprimé par cuve. Des prélèvements sont effectués manuellement à l'aide d'une seringue de 10 ml aux temps 5, 10, 20, 30, 45 minutes. Chaque prélèvement est remplacé par le milieu de dissolution pour maintenir le volume constant. Ces prélèvements sont dilués et dosés par chromatographie liquide haute performance. Au bout de 30 min, plus de 80 % de la substance active devrait être dissoute [Pharmacopée européenne 2007].

Analyse statistique

L'analyse des données a été faite avec le logiciel R au risque de 5%.

RESULTATS

CONTRÔLE DE L'ÉTIQUETAGE

Les médicaments de chaque lot de spécialité analysée, ont présenté un conditionnement primaire respectant les mentions exigées par la règlementation. Concernant le conditionnement secondaire, Panadol® est le seul médicament qui a respecté toutes les mentions obligatoires. Celui des différents lots d'Apramol® a porté la mention « uniquement sur prescription médicale » pourtant le paracétamol est un médicament en vente libre. Tandis que les échantillons de deux lots de Paracétamol Creat® portaient la mention « tenir hors de la portée et de la vue des enfants, Indications, contre-indication, mode d'emploi : voir notice intérieure», le troisième lot portait au même endroit «Conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité, Indications, contre-indication, mode d'emploi : voir notice intérieure». Ce qui a donné lieu à deux emballages différents. Plusieurs non-conformités ont été également relevées à l'analyse de la notice notamment l'absence de la composition en excipients des lots d'Apramol® et de Paracétamol Creat®, la conduite à tenir en cas de surdosage, le mode d'emploi, l'invitation expresse à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable non mentionné dans la notice.

SPECTRES INFRAROUGES

Des correspondances des fréquences de vibrations ont été identifiées avec les données de la littérature. Ainsi, le spectre infrarouge du paracétamol a montré les bandes de vibration caractéristiques des liaisons du groupe amide (HN-C=O) : N-H à 3322 cm^{-1}, C=O à 1651 cm^{-1}, C-N à

© EDUCI 2011.

1327 cm^{-1} ; du groupe phénol : O-H à 3160 cm^{-1} ; du groupe phényl (O-C_6H_6-N) : C-C à 1258 cm^{-1}, C-H à 836 cm^{-1}, C-N à 1224 cm^{-1}, C-O à 1241 cm^{-1}. La comparaison des spectres des différents échantillons analysés avec ceux du paracétamol de référence ont montré qu'ils contiennent tous du paracétamol. Néanmoins, une légère différence, observée au niveau de la vibration 1015 cm^{-1} (C-C), permet de séparer les quatre médicaments en deux groupes : Apramol® et Paracétamol Creat® avec une vibration plus faible que celle de Ciphacet® et Panadol®. Cette vibration plus importante dans le second groupe pourrait être due à un excipient.

DÉTERMINATION DE LA TENEUR EN PARACÉTAMOL DANS LES DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS

Trois déterminations ont été effectuées sur chaque lot soit 9 pour une spécialité pharmaceutique donnée. Les moyennes des quantités de paracétamol récupéré des différents lots sont incluses dans l'intervalle de conformité 475 - 525 mg. Apramol®, Ciphacet®, Panadol® et Paracétamol Créat® ont respectivement donné par comprimé : 501,8 mg (CV 1,7%), 514,8 mg (CV 0,3%), 497,6 mg (CV 0,7%) et 506,3 mg (CV 0,4%).

CONTRÔLES GALÉNIQUE ET BIOGALÉNIQUE

Les masses moyennes étant supérieures à 250 mg, les écarts de masse considérés sont donc de ± 5 %. Les masses moyennes des comprimés des différents lots de chaque produit sont inclus dans leurs intervalles de conformités respectifs. Dans l'ensemble, chaque produit s'est singularisé par un intervalle de masse moyenne : 592,1 - 611,2 mg pour Apramol® (A), 607,0 - 613,9 mg pour Ciphacet® (C), 594,7 - 600,0 mg pour Panadol® (P) et 557,1 - 572,2 mg pour Paracétamol Creat® (PC). La différence des masses de comprimés inter-lots dans une même spécialité observée sur la figure 3 a été hautement significative pour Paracétamol Creat® ($p < 0,03$ pour PC1 vs PC2 ; $p < 0,000003$ pour PC2 vs PC3 et $p < 0,00006$ pour PC3 vs PC1) et Apramol® ($p < 0,00002$ pour A1 vs A2 ; $p < 0,002$ pour A2 vs A3 et $p < 0,0000001$ pour A3 vs A1). Ces différences significatives montrent que les médicaments concernés n'ont pas eu la même origine ou il y a eu modification dans le procédé de fabrication.

En dehors de la régularité de masse, les autres tests galéniques (dureté et friabilité) et biogalénique (test de dissolution) ont été conformes aux normes. Cependant, le profil de dissolution de Panadol® s'est distingué des autres médicaments par sa cinétique. La dissolution de la substance active a été de 85,6 % pour Panadol® et d'environ 100 % pour les autres médicaments au bout de 30 minutes (figure 2).

PROFIL QUALITÉ DES MÉDICAMENTS ANALYSÉS

Le profil qualité des quatre spécialités à base de paracétamol comprimé dosés à 500 mg analysées est présenté dans le tableau. Les non-conformités ont porté sur le conditionnement secondaire, la notice et la régularité de masse.

© EDUCI 2011.

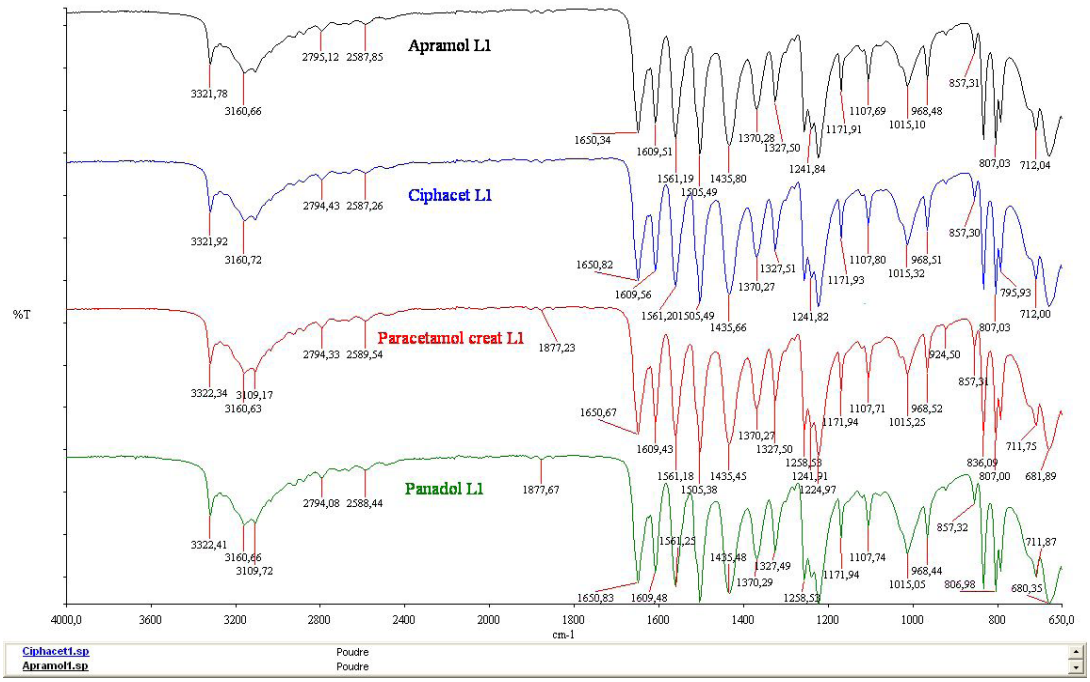


Figure 1 : Spectres infrarouges des différents médicaments . Vibration des liaisons du groupe amide (-HN-CH=O) : N-H à 3322 et 1561 cm^{-1}, C=O à 1651 cm^{-1}, C-N à 1561, 1505 et 1327 cm^{-1}, du groupe phénol : O-H à 3160 et 1241 cm^{-1}, du groupe phényl (O-C_6H_6-N) : C-C à 1610, 1505, 1435, 1258 cm^{-1}, C-H à 836 cm^{-1}, C-N à 1224 cm^{-1}, C-O à 1241 cm^{-1}, du noyau aromatique para substitué à 807, 795, 712 et 680 cm^{-1}, du groupe méthyl CH_3 à 1370 cm^{-1}.

© EDUCI 2011.

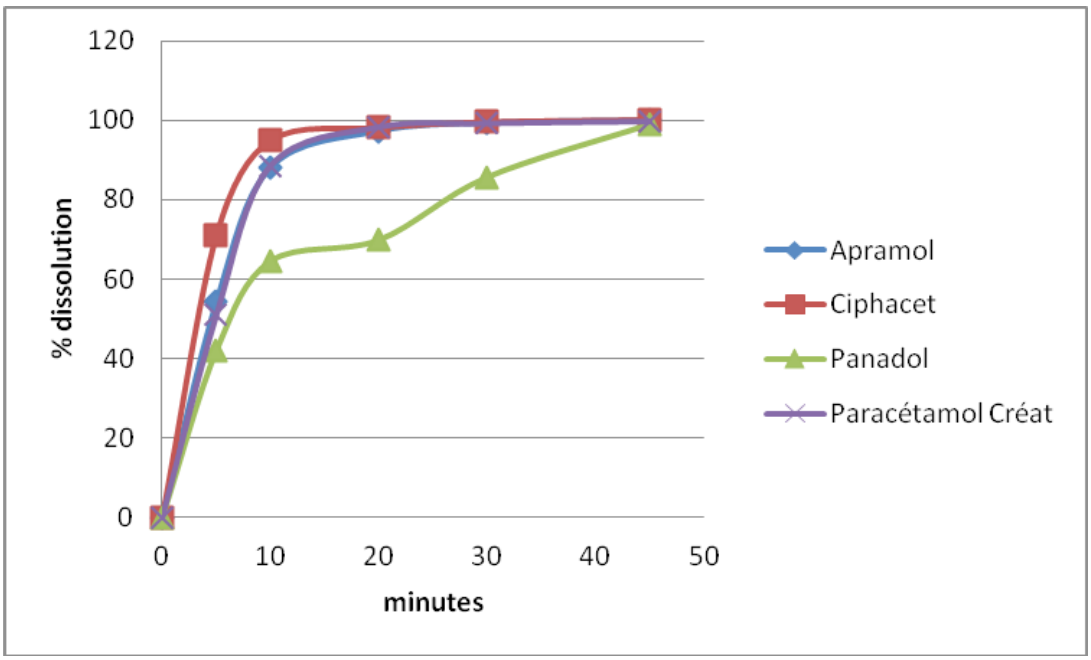
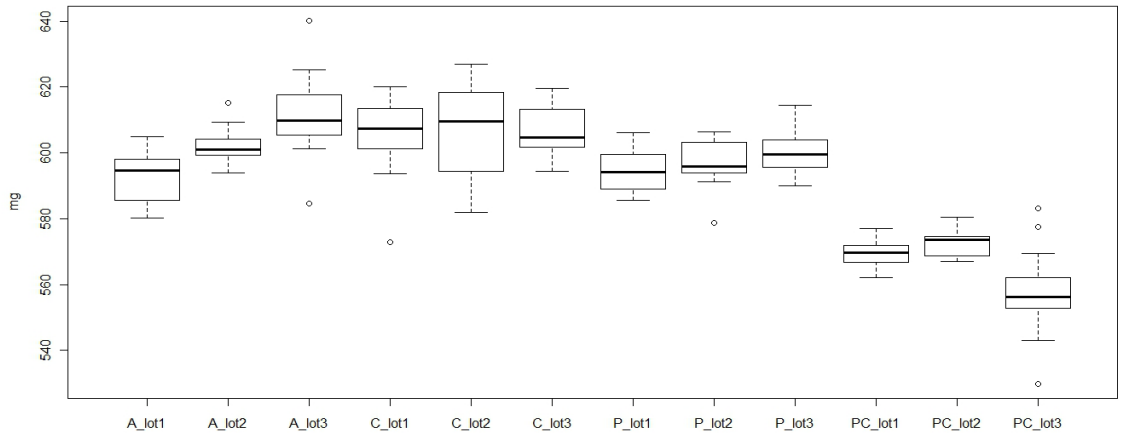


Figure 2 : Courbes de dissolution moyenne des trois lots par médicament

© EDUCI 2011.



(A = Aparamol®, C = Ciphatcet®, P = Panadol®, PC = Paracétamol Créeat®)

Figure 3 : Box plot des lots de médicaments en fonction des masses

© EDUCI 2011.

Tableau : Profil qualité des médicaments analysés

Médicament (3 lots/médicament)	Apramol®	Ciphacet®	Panadol®	Paracétamol Creat®
Etiquetage et notice				
Conditionnement primaire	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Conditionnement secondaire	- - -	- - -	+ + +	+ + -
Notice	- - -	- - -	+ + +	- - -
Infra rouge				
Spectre infrarouge	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Dosage par CLHP				
Paracétamol (mg/comprimé), n = 9	[493,4-510,3]	[514,0-516,2]	[496,6-498,9]	[504,2-508,9]
	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Tests galéniques et biogalénique				
Régularité de masse par groupe (mg)	[592,1-611,2]	[607,0-613,9]	[594,7-600,0]	[557,1-572,2]
	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Comparaison des masses moyenne des lots intragroupes	S/S/S	NS/NS/NS	NS/NS/NS	S/S/S
	?	+ + +	+ + +	?
Friabilité < 1%	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Dureté (kp) ≥ 4	[10,02-14,52]	[7,72-9,48]	[10,71-15,6]	[11,48-17,07]
	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
% dissolution à 30 min ≥ 80%	99,4 %	99,6 %	85,6 %	99,3 %
	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +

+ : conforme pour un lot de médicament
- : non-conforme pour un lot de médicament
S/S/S : différence significative (lot 1 vs lot, lot 2 vs lot 3, lot 3 vs lot 1)
NS/NS/NS : différence non significative (lot 1 vs lot, lot 2 vs lot 3, lot 3 vs lot 1)
? : difficile de prédire le quel des lots est conforme ou non

© EDUCI 2011.

DISCUSSION

Des insuffisances dans l'étiquetage des médicaments ont été rapportées dans plusieurs études effectuées en Côte d'Ivoire [Amin 2004, Amin-Anon 2009, N'Dja 2005]. Toutes ces non-conformités recensées sur des médicaments vendus dans le circuit légal de distribution pharmaceutique ont mis en exergue la faiblesse de l'application de la réglementation pharmaceutique en Côte d'Ivoire. Vu les fréquentes non-conformités, cette réglementation datant de 1994 devrait être revue.

En effet, toutes ces études ont toujours été effectuées sur un lot de chaque médicament analysé. Mais, au-delà des non-conformités recensées dans l'établissement du profil qualité, une des quatre spécialités pharmaceutiques à base de paracétamol a présenté deux conditionnements secondaires différents. En plus, la comparaison des masses inter-lots de cette même spécialité a présenté des différences hautement significatives ($p<0,05$). Bien que les médicaments aient une teneur normale en substance active contrairement aux travaux d'Ofonaike, Enato et al. [2007] et un bon profil de dissolution garantissant une bonne biodisponibilité [Dominguez 2000], les différences mineures observées seraient probablement le fait d'une contrefaçon. Cette étude préliminaire a montré l'intérêt de créer une banque de données sur les profils qualité des médicaments sensibles pour une meilleure surveillance post commercialisation.

CONCLUSION

L'établissement du profil qualité préliminaire de quatre spécialités pharmaceutiques à base de paracétamol dosé à 500 mg par comprimé a permis d'identifier que deux spécialités avaient des masses inter-lots différentes dont une présentait deux emballages différents. Ce profil a permis de déterminer des paramètres sensibles à surveiller en post commercialisation de ces médicaments : l'étiquetage, la notice et la régularité de masse inter-lots. Il reste important que les produits soient protégés afin de prolonger leur utilité thérapeutique et de garantir une économie saine.

REFERENCES

Al-Zoubi N, Koundourellis JE et Malamataris S. (2002) FT-IR and Raman spectroscopic methods for identification and quantitation of orthorhombic and monoclinic paracetamol in powder mixes. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 29 (459–467).

Amin NC, Aké M, Bony FN, Malan KA et Atindéhou E. (2009) Enjeux des médicaments illicites pour la société. *Cah. Santé Publique*, 8 (2) : 70-73.

Amin NC, Balley PJ, Bony FN et al. (2004) Contrôle des titres des médicaments à base de quinine. *Journal des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques* 5 (2) : 45-52.

Anon-Amin ARY (2009). Contrôle de qualité de l'étiquetage et de la notice des médicaments antipaludiques en Côte-d'Ivoire. Mémoire DESS Contrôle Qualité. Abidjan, Cocody : 46.

Boisseau C, Degui H, Bruneton C et Rey JL. (2006) Difficultés d'accès aux antirétroviraux dans les pays d'Afrique francophone : état des lieux en 2004. *Médecine tropicale* 66 : 589-592

Chauvé M. (2008) La lutte contre la contrefaçon de médicaments en Afrique : expériences et rôle des pharmaciens. *C. R. Biologies* 331 : 982–985

Côte d'Ivoire (1994). Décret n° 94-669 du 21 décembre 1994 portant conditions d'enregistrement et de dispensation des médicaments.

Domínguez, A, Medina R et Hurtado M (2000) «Bioequivalence study of paracetamol tablets: in vitro-in vivo correlation.» *Drug Dev Ind Pharm* 26 (8) : 821-828.

© EDUCI 2011.

Ivanova BB. (2005) Monoclinic and orthorhombic polymorphs of paracetamol—solid state linear dichroic infrared spectral analysis. *Journal of Molecular Structure* 738 : 233–238.

Legris C. (2005) La détection des médicaments contrefaits par investigation de leur authenticité - Etude pilote sur le marché pharmaceutique illicite de Côte d'Ivoire. Nancy, Henri Poincaré Nancy I. Th. Pharma. : 165p.

Les entreprises du médicament (Leem). (2010) Dossier de Presse - Contrefaçon de médicaments.

N'Dja, K. (2005) Contrôle qualité des médicaments à base d'amodiaquine vendus dans les officines privées et publiques d'avril à juillet 2005. UFR Sciences Pharmaceutiques. Abidjan, Cocody. Th. Pharm. 1017*.

Ofonaike JO, Enato EF et Okhamafe AO (2007). A study of the pharmaceutical quality of chloroquine and paracetamol product sold in a major Nigerian Market. *African Journal of Health Sciences* 14 (3-4): 164-170.

OMS (2003). Conférence internationale d'Alma-Ata sur les soins de santé primaires: vingt-cinquième anniversaire, Organisation mondiale de la santé. A56/27

Pharmacopée européenne, Ed. (2007). Druckerei C.H. Beck, Nördlingen, Allemagne.

Ridde, V. (2004) Initiative de Bamako 15 ans après, un agenda inachevé. Washington, Health, Nutrition, and Population Family (HNP) of the World Bank's Human Development Network : 54p

WHO (2006) Combating Counterfeit Drugs: Building Effective International Collaboration. International Conference - Rome, Italy 16-18 February 2006, 32p.

WHO (2008) Implementing the third WHO Medicines Strategy 2008–2013. Continuity and change. WHO/EMP/2009.1. 38p.

© EDUCI 2011.